

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез новых полигетероциклических соединений на основе  
пяти- и шестичленных гетероциклических N,N-бинуклеофилов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Мещеряковой Анны Аркадьевны

Научный руководитель

д.х.н, профессор

Сорокин В.В.

Зав. кафедрой

д.х.н, профессор

Федотова О.В.

Саратов 2019

## Введение

**Актуальность работы.** Производные бензимидазолопиримидинов и пиридопиримидинов обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, кардиотонической, анти-ВИЧ и др.

Одним из современных методов органического синтеза является мультикомпонентный синтез, который имеет массу преимуществ, но оптимален не для всех систем. В связи с этим нами была изучена возможность синтеза бензимидазолопиримидинов и пиридопиримидинов путём одностадийной трёхкомпонентной конденсации бинуклеофильных реагентов с метиленактивными и карбонильными соединениями, а также последовательности двухстадийных синтезов.

**Цель работы:** Исследование многокомпонентных реакций N,N-бинуклеофилов с метиленактивными и карбонильными соединениями, для построения новых потенциально биологически активных полизамещённых гетероциклических систем.

При этом ставились следующие задачи:

- Изучение регионаправленности и стадийности трехкомпонентной конденсации 2-аминопиридина либо 2-аминобензимидазола, малондинитрила и монокарбонильных соединений;
- Проведение встречных синтезов и установление особенностей протекания двухстадийных реакций с использованием интермедиатов;
- Установление состава и строения продуктов полученных веществ с помощью элементного анализа и спектральных методов;
- Оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

**Научная новизна.** Впервые проведено сравнительное изучение трёхкомпонентного взаимодействия N,N-бинуклеофилов (2-аминопиридина либо 2-аминобензимидазола), динитрилом малоновой кислоты и

монокарбонильных соединений (ароматических альдегидов) и последовательных двухстадийных синтезов. Показана зависимость регионаправленности конденсаций от стадийности и компонентности реакций.

Получены ранее неизвестные таутомеры 7-имино-11,12,14,14а-тетрагидро-7Н-бенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хромено[4,3-d]пиримидин-6-амин и 6-имино-14,14а-дигидро-6Н-бенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хромено[4,3-d]пиримидин-7-амин, 2-(фенил(пиридин-2-иламино) малононитрил, таутомеры 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрил.

Предложены пути их образования.

**Практическая значимость.** Предложены простые методики синтеза замещённых конденсированных гетероциклических систем с фармакофорными фрагментами (бензимидазолпиримидинкарбонитрилов, пиридопиримидинкарбонитрилов, хроменобензимидазолпиримидинов и хроменопиридопиримидинов), перспективные для углубленного изучения биологической активности.

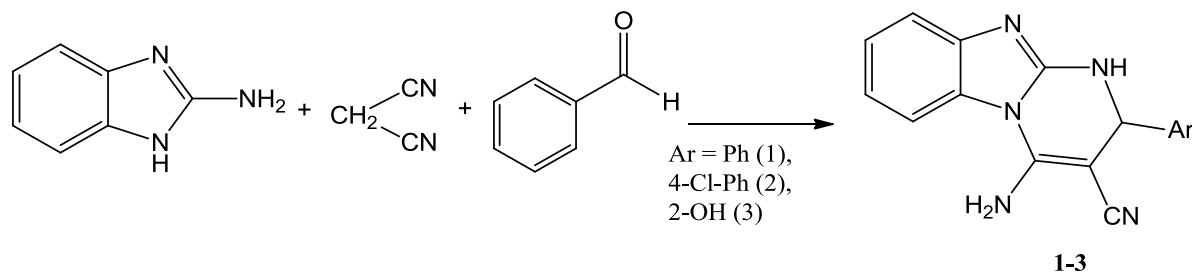
**Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: Ежегодная научная студенческая конференция, посвящённая 150-летию периодического закона Д.И.Менделеева, СГУ, г.Саратов 2019; Saratov Fall Meeting 2018: 6th International Symposium Optics and Biophotonics, september 24-29, 2018, Saratov, Russia.

### **Основное содержание работы**

#### **Трёхкомпонентная конденсация малононитрила, 2-аминобензимидазола и карбонильных соединений**

На первом этапе нами была проведена и изучена трехкомпонентная реакция взаимодействия 2-аминобензимидазола, бензальдегидов и малононитрила. С целью выявления влияния заместителей в ароматическом

кольце на структуру продуктов, в качестве ароматических альдегидов были взяты незамещённый бензальдегид, пара-хлорбензальдегид, салициловый альдегид. В результате получены замещённые бензимидазопиримидинкарбонитрилы **1-3**.



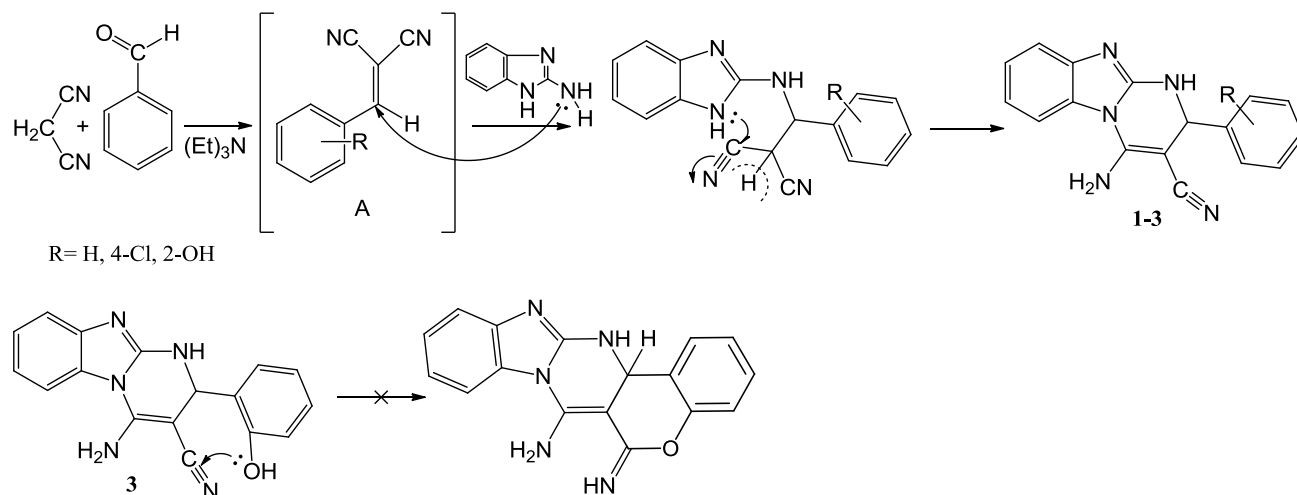
Для активации малонитрила, который является СН-кислотой, использовался основной катализатор триэтиламин. Эквимольное количество соответствующего альдегида, динитрила малоновой кислоты и 2-аминобензимидазола, кипятили в тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 180-200 минут. При использовании парахлорбензальдегида реакция проводилась при кипячении в бутаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 360 минут. Парахлорбензальдегид нерастворим в ТГФ, а в бутаноле хорошо растворимы все три реагента. При использовании салицилового альдегида, реакция проводилась при кипячении в бутаноле в течение 240 минут. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии. Состав и строение соединений **1-3** подтверждены данными элементного анализа и спектральными методами (ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопия).

Особое внимание нами уделено доказательству строения соединения **3**, т.к. салициловый альдегид был введен в реакцию с целью получить продукт О-циклизации за счёт гидроксильной группы. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **3** присутствует синглет протона гидроксигруппы (4.67 м.д.), который свидетельствует о том, что О-циклизации в трёхкомпонентном синтезе в данном случае не происходит. Также в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **3** присутствуют синглеты amino (3.48 м.д.) и имино (8.19 м.д.) групп, синглет

протона гидроксигруппы (4.67 м.д.), синглет протона  $H_{13}$  (3.92 м.д.), мультиплет фенильного кольца (6.96-7.39 м.д.).

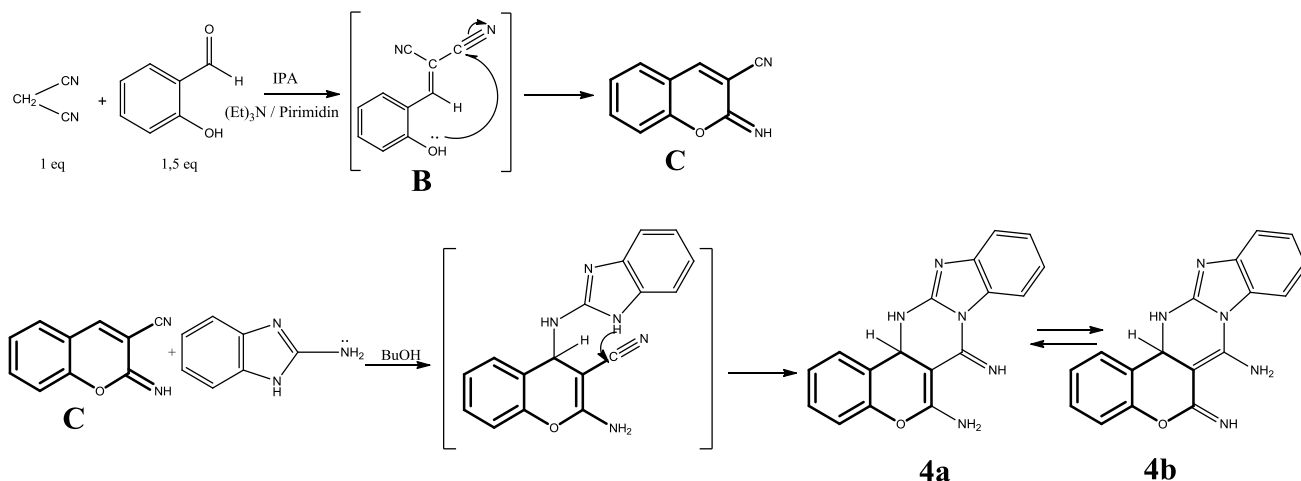
В ИК спектре соединения **3** обнаружены полосы валентных колебаний связей N-H (3347-3239  $\text{см}^{-1}$ ); цианогруппы (2192  $\text{см}^{-1}$ ); ароматического фрагмента (3058  $\text{см}^{-1}$ ), гидроксильной группы (3441  $\text{см}^{-1}$ ).

Вероятную схему образования арилзамещённых бензимидазолопиримидинкарбонитрилов можно представить как первоначальную кротоновую конденсацию Кневенагеля динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов до интермедиата **A**, который вступает далее в реакцию нуклеофильного присоединения с 2-аминобензимидазолом, что приводит к образованию конечных продуктов. Соединение **3** не подвергается дальнейшей О-циклизации в данных условиях, вероятно, из-за недостаточной активности сопряжённой цианогруппы.



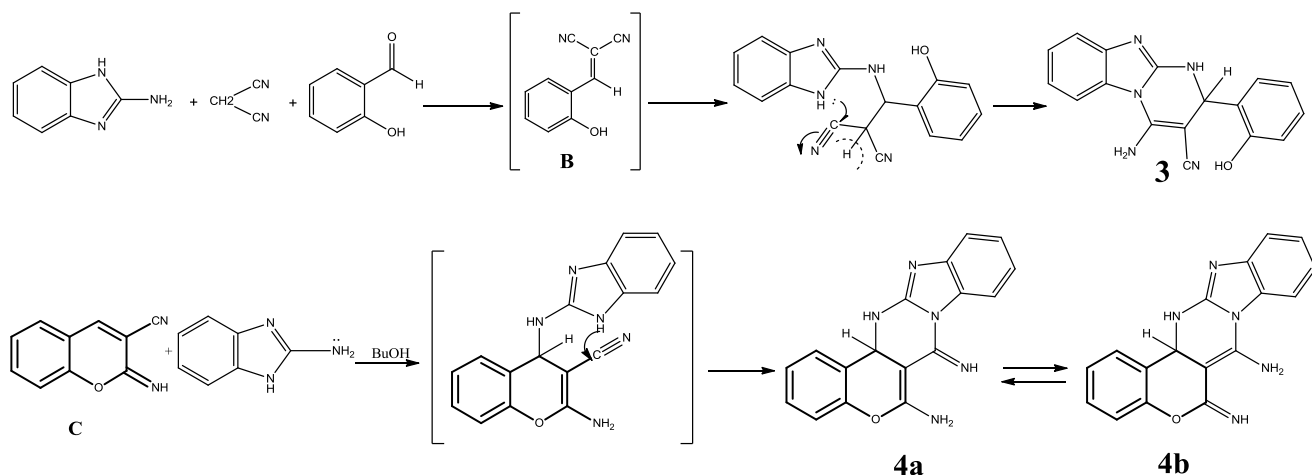
С целью доказательства стадийности реакции либо изучения других возможных регионаправленных путей, нами были реализованы последовательности двухстадийных синтезов. В первоначальной реакция циклоконденсации малононитрила (1 экв.) с салициловым альдегидом (1,5 экв.) в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина при перемешивании образовался 2-имино-2Н-хромен-3-карбонитрил **C**. Затем полученное соединение **C** было введено в реакцию с 2-аминобензимидазолом с замыканием по цианогруппе, в результате которой была получена ранее

неизвестная конденсированная гетероциклическая система с кислородом в цикле в виде смеси таутомеров 7-имино-11,12,14,14а-тетрагидро-7Н-бенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хромено[4,3-d]пиримидин-6-амин **4a** и 6-имино-14,14а-дигидро-6Н-бенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хромено[4,3-d]пиримидин-7-амин **4b**.



Состав и строение **4a**, **4b** подтверждены данными элементного анализа и ИК- спектроскопии. В ИК спектре соединения **4a,b** обнаружены полосы валентных колебаний связей N-H ( $3349\text{ см}^{-1}$ ); C=N ( $1641\text{ см}^{-1}$ ); ароматического фрагмента ( $3065\text{ см}^{-1}$ ), фрагмента алициклического эфира ( $1115\text{ см}^{-1}$ ).

Таким образом, изменяя стадийность либо компонентность реакции возможно направлять процесс гетероциклизации по разным региопутям. В частности, использование салицилового альдегида в качестве карбонильной компоненты в трехкомпонентной конденсации с 2-аминобензимидазолом и малонодинитрилом не приводит к образованию хроменобензимидазолпиримидиновых систем. В то время как при проведении реакции конденсации 2-аминобензимидазола с устойчивым интермедиатом 2-имино-2Н-хромен-3-карбонитрилом **C** они были получены. Реакции проводилась в данной последовательности, чтобы подтвердить предполагаемую стадийность.



Следующим этапом нашей работы было использование в качестве N,N-бинуклеофила 2-аминопиридина, имеющего тот же бинуклеофильный фрагмент, что и аминокбензимидазол. Для изучения влияния карбонильной компоненты на стадийность реакции и структуру продуктов, в качестве монокарбонильных соединений были взяты незамещённый бензальдегид и салициловый альдегид.

При взаимодействии 2-аминопиридина и динитрила малоновой кислоты с незамещённым бензальдегидом была получена смесь 4-амино-2-фенил-1,8-дигидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонитрила **6a** и 2-(фенил(пиридин-2-иламино)метилмалононитрила **6b** с выходами до 73%.

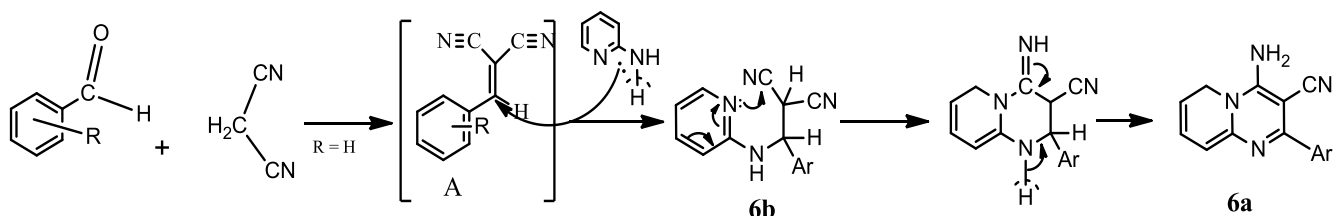
Реакция проводилась при кипячении эквимольных количеств бензальдегида, динитрила малоновой кислоты и 2-аминопиридина в присутствии катализатора триэтиламина в течение 360 минут. Также эта реакция проводилась с использованием микроволнового излучения в фарфоровой чашке в течении 6-10 мин в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре смеси **6a,b** для бициклического **6a** характерными являются сигналы синглета первичной аминогруппы (9.14 м.д), мультиплета протона  $\text{H}_6$  метиленового звена (3.30-3,39 м.д.), смещенного в слабую область. Для **6b** характерны сигналы вторичной аминогруппы (10.01 м.д.),

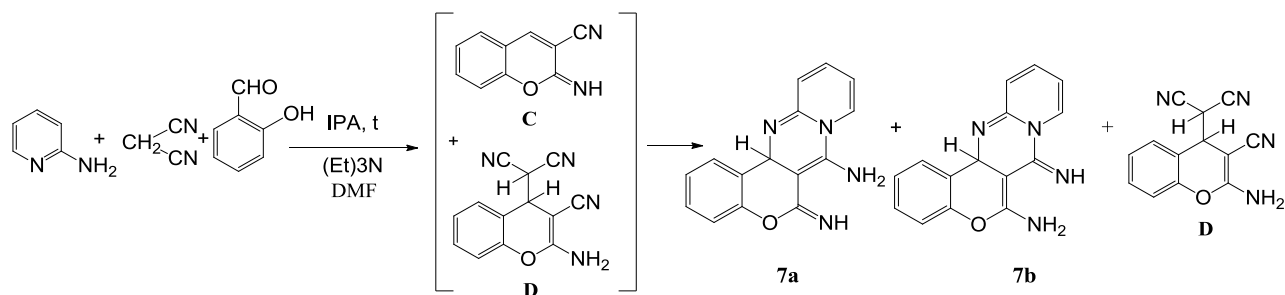
д.д. вицинальных протонов (6.03-5.17 м.д.). Также в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре присутствуют сигналы мультиплета фенильного кольца (7.42-8.50 м.д.), дублета протона  $\text{H}_9$  (6.55-6.57 м.д.), протона  $\text{H}_7$  (6.65-6.49 м.д. д.т.), триплет протона  $\text{H}_8$  (6.68-6.71 м.д.  $J=8$  Гц).

В ИК спектре соединения **6a,b** обнаружены полосы валентных колебаний связей N-H ( $3415\text{-}3355\text{ см}^{-1}$ ); цианогруппы ( $2223\text{ см}^{-1}$ ); ароматического фрагмента ( $2933\text{ см}^{-1}$ ).

Вероятную схему образования арилзамещённых пиридопиримидинкарбонитрилов можно представить как первоначальную кротоновую конденсацию Кневенагеля динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов в присутствии основного катализатора до интермедиата **A**, который вступает далее в реакцию нуклеофильного присоединения с 2-аминопиридином с замыканием по цианогруппе что приводит к образованию конечных продуктов.



Нами установлено, что при введении в реакцию салицилового альдегида идет О-циклизация интермедиата **A** с образованием двух таутомерных форм промежуточного соединения: 2-имино-2Н-хромен-3-карбонитрила **C** и 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малонитрила **D**. Далее атаке нуклеофила подвергается именно форма **C**, образуется смесь хроменопиридопиримидиновых систем в двух таутомерных формах: 6-имино-13,13а-дигидро-11Н-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-7-амин **7a** и 7-имино-13,13а-дигидро-11Н-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-амин **7b**. В реакционной смеси также остаётся интермедиат **D**. Контроль за ходом реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии.

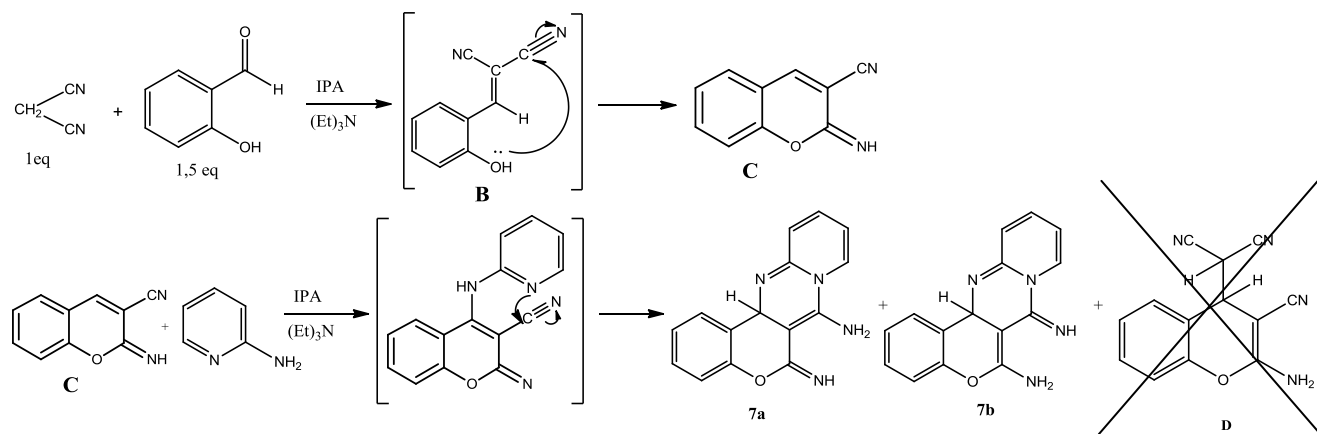


Состав соединений **7a,b** отличается от теоретически рассчитанного для смеси хроменопиридопиримидинов, из-за наличия в смеси продукте интермедиата **D**.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре смеси **7a**, **7b**, **D** о наличии двух таутомеров свидетельствуют сигналы синглетов протона  $\text{H}_{13a}$  (6.06 и 5.94), о наличии **D** свидетельствуют сигналы дублета дублетов вицинальных протонов (6.42-4.54 м.д.). Присутствуют сигналы первичных (4.6 м.д.) и вторичных (5.41; 4.73 м.д.) аминогрупп, мультиплет фенильного кольца (7.01-7.76 м.д.); сигналы дублета  $\text{H}_9$  (6.31 м.д.); мультиплета  $\text{H}_{10}$  (6.61-6.64 м.д.); дублета дублетов  $\text{H}_{11}$  (6.48-7.41 м.д.); дублета дублетов  $\text{H}_{12}$  (6.66-8.13 м.д.).

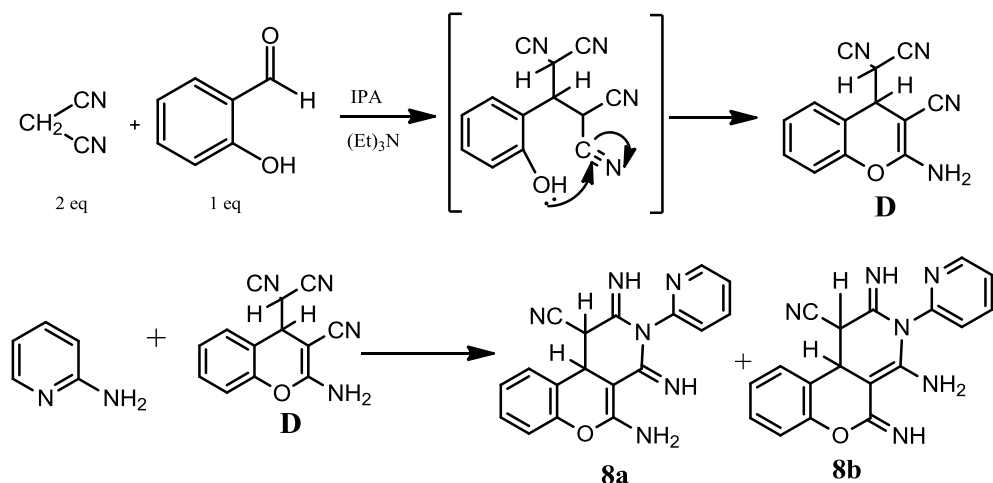
Наличие полосы CN в ИК-спектре ( $2208\text{ см}^{-1}$ ) свидетельствует о присутствии в смеси продуктов трехкомпонентного синтеза соединения **D**.

Для доказательства стадийности были проведены последовательность двухстадийных синтезов. Сначала провели реакции циклоконденсации малононитрила (1 экв.) с салициловым альдегидом (1,5 экв.) в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина при перемешивании, в ходе которой образовался 2-имино-2H-хромен-3-карбонитрил **C**. Затем он был введен в реакцию с 2-аминопиридином при нагревании, в результате которой аналогично с одностадийным синтезом образовалась смесь таутомеров **7a** и **7b**. Реакции проводилась в данной последовательности, чтобы подтвердить предполагаемую стадийность.



В ИК спектре обнаружены полосы валентных колебаний связей N-H ( $3348-3236\text{ см}^{-1}$ ); ароматического фрагмента ( $3103\text{ см}^{-1}$ ), фрагмента алициклического эфира ( $1160\text{ см}^{-1}$ ).

При изменении соотношения малонитрила (2 экв.) и салицилового альдегида (1 экв.) в двухкомпонентном синтезе продуктом начальной реакции циклоконденсации является 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малонитрил **D**. Далее в реакции 2-аминопиридина с соединением **D** были получены хроменпиридинкарбонитрильные системы 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрил **8a** и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрил **8b**, находящиеся в таутомерном равновесии.

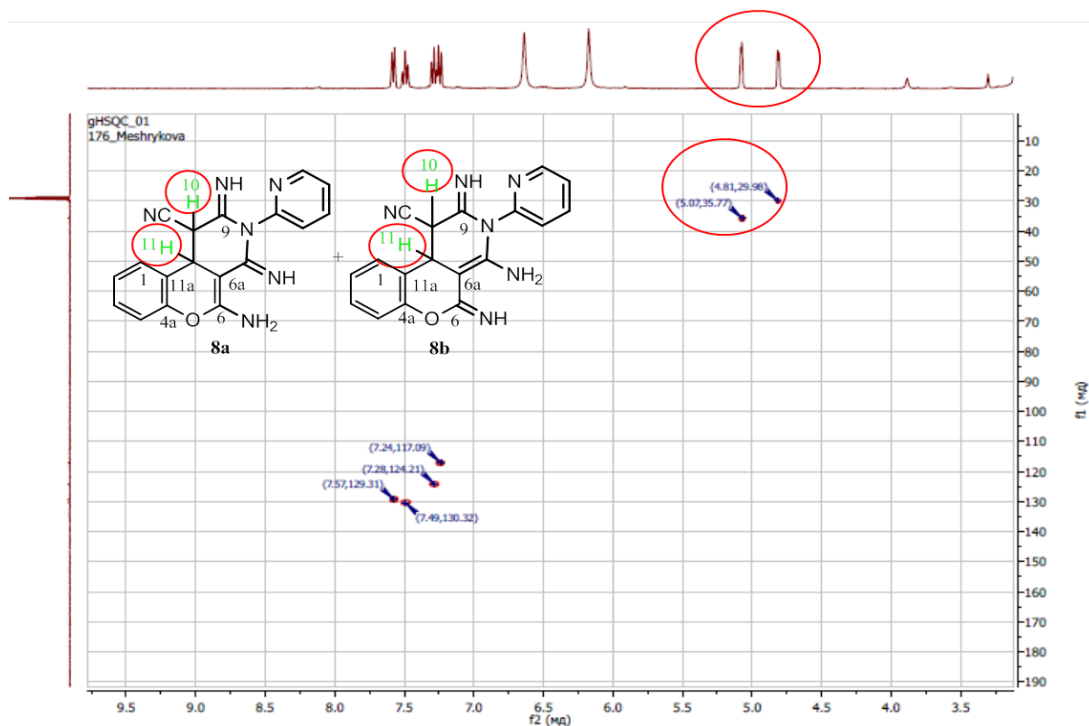


Соединения **8a** и **8b** охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР одномерной ( $^1H$ ) и двумерной (HSQC ( $^1H/^{13}C$ ), HMBC ( $^1H/^{13}C$ )) спектроскопией.

В ИК спектре соединения **8a,b** обнаружены полосы валентных колебаний связей N-H ( $3430\text{--}3387\text{ см}^{-1}$ ); цианогруппы ( $2200\text{ см}^{-1}$ ); ароматического фрагмента ( $2970\text{ см}^{-1}$ ).

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре смеси **8a,b** присутствуют сигналы синглетов первичных (6.64 и 6.17 м.д.) и вторичных (3.88; 3.30 м.д.) аминогрупп, дублета дублетов вицинальных протонов  $\text{H}_{11}\text{--H}_{10}$  (5.07; 4.81 м.д.) и мультиплета фенильного кольца (7.23–8.30 м.д.).

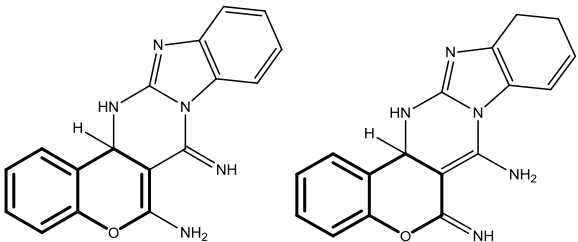
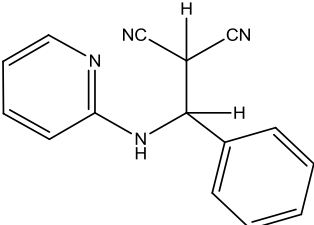
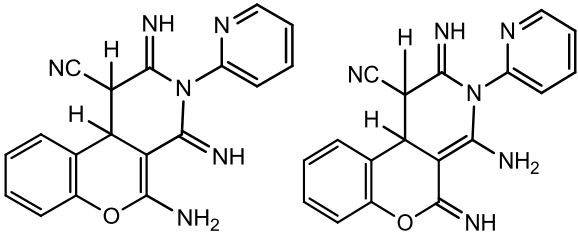
В двумерном спектре COSY обнаружены кросспики вицинальных протонов  $\text{H}_{11}\text{--H}_{10}$  (5.07 м.д.) и (4.81 м.д.), которые коррелируют в спектре HSQC с  $\text{sp}^3$ -гибридизованными атомами углерода  $\text{C}_{11}$  (5.07/35.77 м.д.) и  $\text{C}_{10}$  (4.81/29.98 м.д.). В спектре HNBC была отмечена корреляция протона  $\text{H}_{10}$  с  $\text{sp}^3$ -гибридным  $\text{C}_{10}$  (4.81/35.77 м.д.) и с  $\text{sp}$ -гибридным углеродом группы CN (5.07/117.63 м.д.) и корреляция протона  $\text{H}_{11}$  с  $\text{sp}^3$ -гибридными атомами углерода  $\text{C}_{10}$  (5.07/29.98 м.д.), с  $\text{sp}^2$ -гибридными атомами углерода  $\text{C}_{6a}$  (5.07/84.98 м.д.),  $\text{C}_{11a}$  (5.07/112.11 м.д.),  $\text{C}_1$  (5.07/129.30 м.д.),  $\text{C}_9$  (5.07/152.10 м.д.),  $\text{C}_{4a}$  (5.07/156.98 м.д.),  $\text{C}_6$  (5.07/160.98 м.д.), с  $\text{sp}$ -гибридным атомом углерода группы CN (5.07/117.63 м.д.).



ЯМР HSQC ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ )

## Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Все полученные нами новые соединения были изучены в программе PASS на предмет возможной биологической активности. Были выявлены структуры со степенью вероятности ( $82\% > Pa > 47\%$ ) проявления различных видов активности. Наиболее значимые результаты, свидетельствующие о перспективности прикладного изучения наших соединений, представлены в таблице.

| Соединение                                                                                         | Pa             | Активность                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| <br><b>4a,b</b>   | 0,601          | Лечение церебральной ишемии                                     |
|                                                                                                    | 0,592          | Лечение ишемической болезни сердца (антиангинальная активность) |
|                                                                                                    | 0,470          | Лечение облысения                                               |
| Соединение                                                                                         | Pa             | Активность                                                      |
| <br><b>6b</b>   | 0,826          | Ингибитор тирозинкиназы                                         |
|                                                                                                    | 0,791          | Ингибитор протеинкиназы (противоопухолевая активность)          |
|                                                                                                    | 0,733<br>0,651 | Антагонист никотиновых рецепторов                               |
|                                                                                                    | 0,578          | Лечение артрита                                                 |
|                                                                                                    | 0,514          | Ингибитор слияния ВИЧ                                           |
|                                                                                                    | 0,645          | Ингибитор проопиомеланокортина                                  |
| Соединение                                                                                         | Pa             | Активность                                                      |
| <br><b>8a,b</b> | 0,664          | Лечение ишемической болезни сердца (антиангинальное средство)   |
|                                                                                                    | 0,564<br>0,500 | Ингибитор L-лактатдегидрогеназы A4; C4                          |
|                                                                                                    | 0,540<br>0,596 | Лечение облысения                                               |
|                                                                                                    | 0,688          | Ингибитор цистиниламинопептидазы                                |
|                                                                                                    | 0,534          | Антагонист предшественника бета-амилоида                        |

## Выводы

1. Взаимодействие 2-аминобензимидазола и 2-аминопиридина с малонодинитрилом и бензальдегидами приводит к образованию гетероциклических систем ряда *бензимидазолотиримидинов (1, 2, 3)* и *тиридопиримидинов (7a)*. Исследование встречных синтезов позволило предложить стадийность: первоначальная конденсация Кневенагеля до бензилиденмалонодинитрила с последующим взаимодействием с 2-аминобензимидазолом или 2-аминопиридином.
2. При введении салицилового альдегида в качестве карбонильной компоненты в реакцию трехкомпонентной конденсации с 2-аминопиридином и малонодинитрилом идет О-циклизация интермедиата с образованием промежуточного соединения 2-имино-2Н-хромен-3-карбонитрила с последующим его взаимодействием с 2-аминопиридином с замыканием по цианогруппе до *хроменопиридопиримидинов* (соединения **8a**, **8b**). Указанная последовательность превращений подтверждена постадийным встречным синтезом.
3. При конденсации 2-аминобензимидазола с 2-имино-2Н-хромен-3-карбонитрилом получены ранее неизвестные *хроменобензимидазолтиримидины (4a, 4b)*.
4. Строение и состав полученных новых соединений подтверждён с помощью элементного анализа, ЯМР и ИК спектроскопии.
5. С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают различными видами биологической активности: противовирусной, противоишемической, активностью против облысения.

**Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в  
следующих публикациях:**

- 1. Ивонин М.А., Мещерякова А.А., Сорокин В.В. Мультикомпонентные синтезы конденсированных и спироциклических азаетероциклов // Межвуз. сборник науч. трудов XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Санкт-Петербурге. 2019. (в печати)*
- 2. Ивонин М.А., Бурыгин Г.Л., Мещерякова А.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В. Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2- $\alpha$ ]хиназолина, пиридо[1,2- $\alpha$ ]пиримидина и пиразолокарбонитрилов // Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийской конференции молодых ученых с межд. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2018. С. 37-39. ISBN 978-5-91879-860-7.*
- 3. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., Nikulin A.N., Meshcheryakova A.A., Sorokin V.V., Kriven'ko A.P.. Determination of the structure of components of isomeric heterocyclic compounds by spectral methods // Saratov Fall Meeting 2018: 6th International Symposium Optics and Biophotonics. Saratov: "Novyiveter", 2018. P. 89-93. ISBN 978-5-918116-235-0.*